

TÁC DỤNG BẢO VỆ CỦA TOTTIM® EXTRA TRÊN MÔ HÌNH GÂY NHỒI MÁU CƠ TIM BẰNG ISOPROTERENOL

Mai Phương Thanh¹✉, Phạm Thị Vân Anh¹, Lê Đình Tùng¹, Trần Túc Mã²
Nguyễn Huy Văn², Trần Quang Lục², Lâm Thị Bích Hồng²

¹Trường Đại học Y Hà Nội, ²Công ty Cổ phần Traphaco

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào cơ tim của viên nén Tottim® Extra trên mô hình gây nhồi máu cơ tim bằng isoproterenol. Chuột cống trắng trưởng thành chủng Wistar được chia ngẫu nhiên thành các lô nghiên cứu uống Tottim® Extra (liều 183,6 và 550,8 mg dược liệu/kg/ngày) hoặc dung môi pha thuốc trong 30 ngày, đồng thời bị gây nhồi máu cơ tim bằng cách tiêm dưới da isoproterenol với liều 150 mg/kg vào ngày thứ 29 và 30 của nghiên cứu, khoảng cách giữa hai lần tiêm là 24 giờ. Các số liệu nghiên cứu cho thấy, Tottim® Extra ở mức liều 550,8 mg dược liệu/kg có tác dụng dự phòng tổn thương tế bào cơ tim trên mô hình gây nhồi máu cơ tim bằng isoproterenol, thể hiện thông qua khả năng làm giảm rõ rệt độ chênh ST, giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ một số dấu ấn sinh học trong nhồi máu cơ tim, bao gồm CK-MB và LDH, và thu hẹp diện tích vùng hoại tử cơ tim.

Từ khóa: Tottim® Extra, isoproterenol, nhồi máu cơ tim

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là cấp cứu thường gặp trong thực hành lâm sàng tim mạch. Đây là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong và cũng là nguyên nhân hàng đầu của gánh nặng bệnh tật tại khắp các châu lục.¹ Tại Mỹ, ước tính có khoảng 1 triệu bệnh nhân nhập viện mỗi năm vì nhồi máu cơ tim.² Tại Việt Nam, theo Bộ Y tế, tỷ lệ mắc hoặc tử vong các bệnh tim mạch là 6,77% và 20,68%. Tỷ lệ nhập viện trong nhóm bệnh tim thiếu máu cục bộ chiếm 18,3% tổng số các bệnh lý tim mạch.³ Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, nhưng NMCT cấp vẫn là một tình trạng bệnh nặng, diễn biến phức tạp, có nhiều biến chứng nguy hiểm đe dọa tính mạng người bệnh. Vì

vậy, bên cạnh các phương pháp điều trị, việc dự phòng nguy cơ NMCT là một vấn đề y tế rất được quan tâm hiện nay.

Bên cạnh các biện pháp thay đổi lối sống, điều trị các bệnh lý nguyên phát là yếu tố nguy cơ dẫn đến NMCT, sử dụng các thuốc có nguồn gốc y học cổ truyền để dự phòng và điều trị NMCT đang trở thành một xu hướng phổ biến ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Đan sâm và Tam thất là những dược liệu quý và đã được sử dụng từ lâu để điều trị các bệnh lý tim mạch. Hai vị dược liệu này đã được phối hợp với borneol – thành phần đóng vai trò làm chất dẫn trong chế phẩm thuốc đông dược, giúp các thành phần thuốc nhanh chóng hấp thu vào hệ thống tuần hoàn, tạo thành công thức bài thuốc Phúc Phương Đan Sâm Phiến (Fufang Danshen Pian) ghi trong Dược điển Trung Quốc, có tác dụng hoạt huyết, khử huyết ứ, hành khí, giảm đau. Một số nghiên cứu đã được thực hiện trên thế giới đã cho thấy tác dụng dự phòng và cải

Tác giả liên hệ: Mai Phương Thanh,
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn
Ngày nhận: 31/10/2019
Ngày được chấp nhận: 24/11/2019

thiện tình trạng nhồi máu cơ tim trên chuột cống của bài thuốc này.^{4,5}

Dựa trên công thức bài thuốc Phúc Phương Đan Sâm Phiến, Công ty Cổ phần Traphaco đã điều chế viên nén bao phim Tottim® Extra từ các dược liệu có nguồn gốc tại Việt Nam, với mục đích sử dụng để điều trị và phòng ngừa đau thắt ngực, đau nhói vùng tim có huyết ứ, thiếu năng mạch vành, cảm giác ngột ngạt trong ngực. Tuy nhiên, hiện nay ở nước ta chưa có nghiên cứu thực nghiệm nào được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả thực sự của sản phẩm này trong các trường hợp NMCT. Nhằm cung cấp bằng chứng khoa học về tác dụng dự phòng các tổn thương trong NMCT của Tottim® Extra, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá tác dụng bảo vệ của Tottim® Extra trên mô hình gây nhồi máu cơ tim bằng isoproterenol trên chuột cống trắng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Thuốc nghiên cứu

Viên nén bao phim Tottim® Extra (gọi tắt là Tottim) được sản xuất bởi Công ty Cổ phần Traphaco, đạt TCCS. Mỗi viên nén chứa cao đặc đan sâm 100 mg; Bột tam thất 70 mg; Borneol 4 mg. Liều dùng dự kiến trên người là 1020-1530 mg dược liệu/ngày. Thuốc thử được pha trong dung môi là nước trước khi cho động vật thực nghiệm uống.

Hóa chất phục vụ nghiên cứu

Isoproterenol dạng bột của hãng Sigma Aldrich; ELISA kit định lượng troponin Tns, các men tim (LDH, CK, CK-MB) của hãng Cloud-Clone Corp (Mỹ); Kit định lượng transaminase của hãng Hospitex Diagnostics (Italy); Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

Động vật nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng Wistar cả hai giống, trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng

200 – 250 g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Nội cung cấp và được nuôi 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với môi trường và điều kiện chăn nuôi của phòng thí nghiệm. Trước và trong suốt quá trình nghiên cứu, động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn chuẩn, uống nước tự do.

2. Phương pháp

Gây mô hình NMCT trên chuột cống trắng bằng cách tiêm dưới da isoproterenol (ISO) với liều 150 mg/kg, tiêm hai lần, khoảng cách giữa hai lần tiêm là 24 giờ.¹⁰

Chuột cống được chia ngẫu nhiên thành 4 lô nghiên cứu (n = 12) như sau:

- Lô 1 (chứng sinh học): uống dung môi pha thuốc 30 ngày + tiêm dưới da nước muối sinh lý vào ngày thứ 29 và ngày thứ 30 của nghiên cứu

- Lô 2 (mô hình): uống dung môi pha thuốc 30 ngày + tiêm dưới da ISO 150 mg/kg vào ngày thứ 29 và ngày thứ 30 của nghiên cứu

- Lô 3 (Tottim liều thấp): uống Tottim liều 183,6 mg dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 6) + tiêm dưới da ISO 150 mg/kg vào ngày thứ 29 và ngày thứ 30 của nghiên cứu

- Lô 4 (Tottim liều cao): uống Tottim liều 550,8 mg dược liệu/kg/ngày + tiêm dưới da ISO 150 mg/kg vào ngày thứ 29 và ngày thứ 30 của nghiên cứu

Chuột được uống dung môi pha thuốc/thuốc thử hàng ngày, mỗi ngày uống một lần, uống liên tục trong 30 ngày. Vào ngày thứ 29 và ngày thứ 30 của nghiên cứu, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, chuột ở các lô 2, 3 và 4 được tiêm dưới da ISO liều 150 mg/kg để gây tình trạng NMCT, chuột ở lô chứng sinh học (lô 1) được tiêm dưới da dung dịch NaCl 0,9% là dung môi pha ISO. Sau 48 giờ tính từ thời điểm tiêm ISO lần đầu tiên, tiến hành xác định các chỉ số nghiên cứu:

- Gây mê chuột bằng ether để tiến hành ghi

điện tâm đồ.

- Lấy máu động mạch cảnh để xác định các chỉ số sinh hóa máu: troponin Ths, các enzym tim (creatine kinase-MB [CK-MB], lactate dehydrogenase [LDH], aspartate transaminase [AST])

- Làm tiêu bản mô bệnh học của 50% số động vật nghiên cứu ở mỗi lô để xác định những biến đổi trong cấu trúc tim.

3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý theo thuật

toán thống kê t-test Student với sự hỗ trợ của chương trình phần mềm Microsoft Office Excel 2010. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

4. Đạo đức nghiên cứu

Các chuột trong các lô nghiên cứu được nuôi và chăm sóc trong điều kiện như nhau trong suốt quá trình nghiên cứu. Với các chuột được mổ để đánh giá các chỉ số nghiên cứu, trước khi mổ, chuột được gây mê.

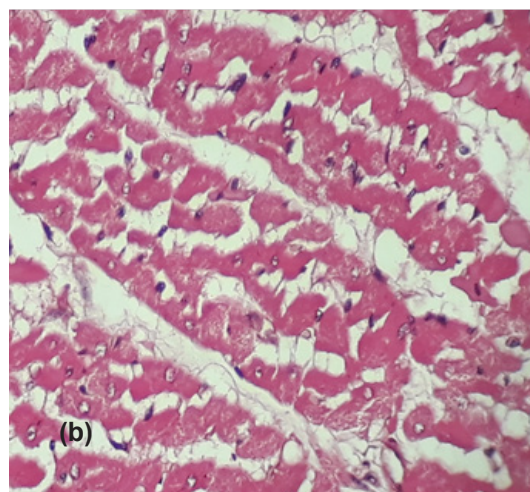
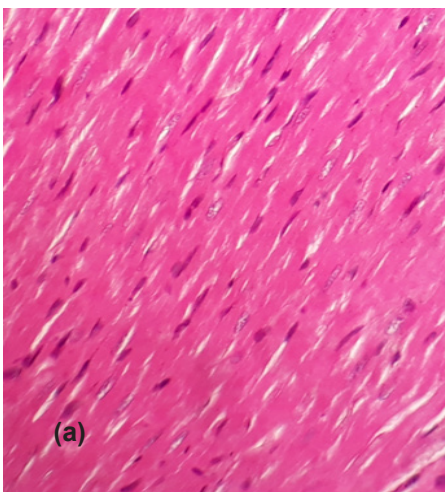
III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Ảnh hưởng của Tottim lên trọng lượng tim chuột

STT	Lô nghiên cứu	n	Trọng lượng tim (g/100g)
1	Chứng sinh học	10	0,32 ± 0,05
2	Mô hình	19	0,46 ± 0,04***
3	Tottim liều 183,6 mg dược liệu/kg	18	0,43 ± 0,04***
4	Tottim liều 550,8 mg dược liệu/kg	17	0,47 ± 0,06***

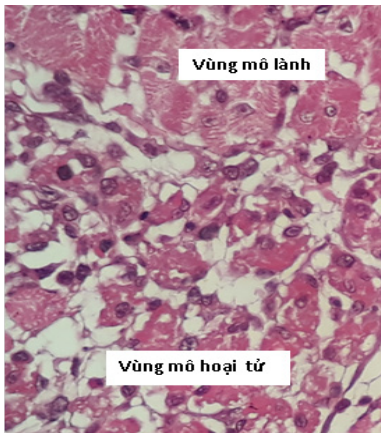
*** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Kết quả bảng 1 cho thấy, trọng lượng tim ở các lô được tiêm ISO đều tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt về trọng lượng tim khi so sánh giữa các lô uống Tottim với lô mô hình ($p > 0,05$).



Hình 1. Cấu trúc vi thể mô cơ tim cắt dọc (a) và cắt ngang (b) của chuột cống của lô chứng sinh học (HE x 1000)

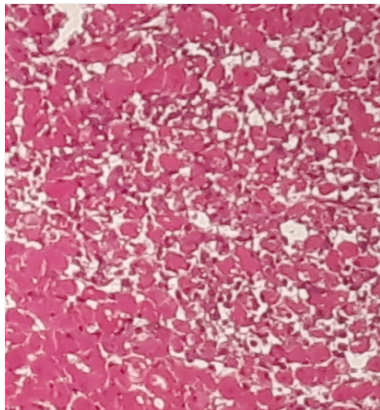
Hình ảnh mô cơ tim bình thường: Bào tương màu đỏ thẫm. Mỗi sợi cơ có 1 nhân hình trứng, sáng màu nằm chính giữa sợi cơ. Xen giữa các sợi cơ có 1 ít mô liên kết sáng màu.



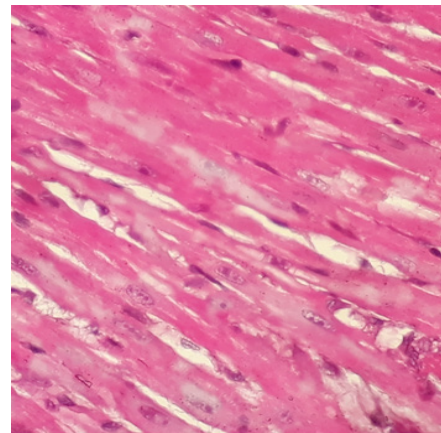
Hình 2. Cấu trúc vi thể mô cơ tim của chuột lô mô hình (HE x 1000)

Vùng mô cơ tim lành: Sợi cơ cắt ngang có hình đa diện. Bào tương bắt màu đỏ. Nhân lớn, sáng màu.

Vùng mô cơ tim hoại tử: sợi cơ cắt ngang có hình đa diện, teo nhỏ. Bào tương bắt màu đỏ. Nhân teo nhỏ, sẫm màu.

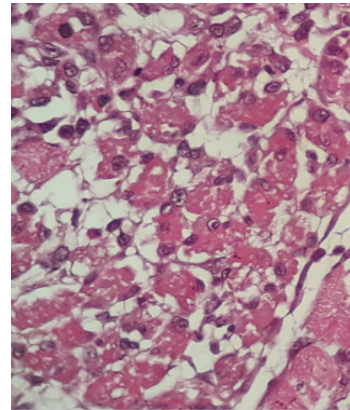


Hình 4. Vùng mô cơ tim hoại tử của chuột lô Tottim liều 183,6 mg dược liệu/kg (HE x 1000)



Hình 3. Cấu trúc vi thể mô cơ tim của chuột lô Tottim liều 550,8 mg dược liệu/kg (HE x 1000)

Vùng mô cơ tim có nguy cơ hoại tử: Bên cạnh những sợi cơ tim không bị tổn thương, vùng này có những sợi cơ cắt dọc teo nhỏ lại, bào tương bắt màu hồng nhạt (kém bắt màu), nhân sợi cơ vẫn có hình trứng sáng màu.



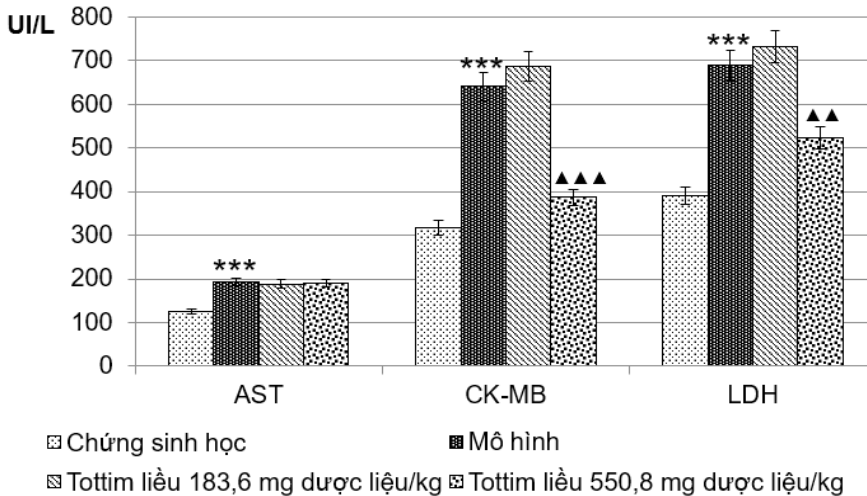
Bảng 2. Ảnh hưởng của Tottim lên độ chênh của đoạn ST

STT	Lô nghiên cứu	n	Độ chênh ST (μV)
1	Chứng sinh học	10	18,44 \pm 5,69
2	Mô hình	19	58,44 \pm 14,46 ^{***}
3	Tottim liều 183,6 mg dược liệu/kg	18	55,88 \pm 12,44 ^{***}
4	Tottim liều 550,8 mg dược liệu/kg	17	48,62 \pm 13,04 ^{***^}

^{***} $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

[^] $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Kết quả bảng 3.2 cho thấy, đoạn ST trên điện tâm đồ của chuột ở các lô được tiêm ISO đều chênh cao rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt về độ chênh đoạn ST khi so sánh giữa lô uống Tottim liều thấp với lô mô hình ($p > 0,05$). Với lô uống Tottim liều cao, độ chênh đoạn ST đã giảm đáng kể so với lô mô hình ($p < 0,05$).



*** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

▲▲▲ $p < 0,001$; ▲▲▲ $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Tottim đến nồng độ một số men tim trong huyết thanh

Số liệu ở biểu đồ 1 cho thấy:

- Lô mô hình: nồng độ các enzym tim, bao gồm AST, CK-MB và LDH, đều tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.
- Lô Tottim liều thấp: không có sự khác biệt về nồng độ các enzym tim khi so sánh với lô mô hình ($p > 0,05$).
- Lô Tottim liều cao: nồng độ CK-MB và LDH đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,001$ và $< 0,01$); nồng độ AST không có sự khác biệt so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của Tottim lên nồng độ Troponin Ths trong huyết thanh

STT	Lô nghiên cứu	n	Troponin Ths (pg/mL)
1	Chứng sinh học	10	15,68 ± 2,68
2	Mô hình	19	656,95 ± 195,96***
3	Tottim liều 183,6 mg dược liệu/kg	18	678,54 ± 142,60
4	Tottim liều 550,8 mg dược liệu/kg	17	644,92 ± 159,58

*** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Kết quả ở bảng 3 cho thấy, nồng độ Troponin Ths tăng cao rõ rệt ở các lô được tiêm ISO, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nồng độ troponin Ths ở lô uống Tottim liều cao có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Isoproterenol, một chất chủ vận receptor β -adrenergic giao cảm, có thể tạo ra stress nặng đối với tế bào cơ tim dẫn đến sự hình thành tình trạng hoại tử giống NMCT. Mô hình gây hoại tử cơ tim bằng ISO là mô hình thực nghiệm được sử dụng rộng rãi để nghiên cứu hiệu quả của các tác nhân bảo vệ tim có nguồn gốc tự nhiên và tổng hợp⁶ với ưu điểm là kĩ thuật thực hiện đơn giản, không xâm lấn, tỷ lệ thành công cao, và đặc biệt là tỷ lệ chết của động vật thực nghiệm thấp.⁷ Nhiều báo cáo cho thấy, các bất thường về hình thái và chuyển hóa do ISO gây ra trong mô tim của động vật thực nghiệm là tương tự hình ảnh NMCT ở người. ISO gây ra tình trạng hoại tử mạnh ở vùng dưới nội tâm mạc của thất trái và vách liên thất. Chuột cống được truyền liên tục ISO còn cho thấy sự thay đổi trong biểu hiện những gen ở tim tương tự trong cơ tim bị phì đại do quá tải áp lực ở người (tăng sự biểu hiện của natriuretic factor (ANF) mRNA, fibronectin (FN) mRNA, và TGF-beta 1 mRNA; giảm sự biểu hiện của sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase (SERCA) và preproenkephalin (PNK) gen).⁶ Với những lý do nêu trên, nghiên cứu này của chúng tôi đã lựa chọn mô hình gây NMCT trên chuột cống bằng ISO để đánh giá tác dụng bảo vệ cơ tim của sản phẩm thuốc y học cổ truyền Tottim® Extra.

Biểu hiện đầu tiên của tình trạng tổn thương cơ tim do ISO gây ra là mức tăng rõ rệt trọng lượng tim của chuột ở các lô được tiêm ISO, bao gồm lô mô hình và các lô uống thuốc thử, so với lô chứng sinh học (bảng 1). Upaganlawar A và cộng sự (2009) cho rằng, nguyên nhân làm tăng trọng lượng tim chuột ở đây có thể là do tăng lượng nước và lượng protein, và phù khoảng gian bào trong mô cơ tim.⁸ Tình trạng phù cùng với sự tích lũy của mucopolysaccharid trong tế bào cơ tim có thể được quan sát ngay từ thời điểm 4 giờ sau khi tiêm ISO.⁹ Tottim ở

cả hai mức liều đều chưa cải thiện được mức độ phù trong mô cơ tim, do đó trọng lượng tim ở hai lô uống thuốc thử đều không có sự khác biệt so với lô mô hình.

Điện tâm đồ có giá trị rất lớn để chẩn đoán nhồi máu cơ tim. Khoảng 40 - 50% các trường hợp NMCT cấp và NMCT cũ có thể được chẩn đoán trên điện tâm đồ qua biến đổi của đoạn ST chênh lên và/hoặc có sóng Q bệnh lý. Số liệu ở bảng 2 cho thấy, đoạn ST chênh đáng kể ở các lô được tiêm ISO, bao gồm lô mô hình và hai lô uống thuốc thử, so với lô mô hình ($p < 0,001$). Nhiều nghiên cứu cũng cho kết quả điện tâm đồ tương tự khi sử dụng ISO.^{5, 10} Khi được điều trị trước với Tottim, chiều cao đoạn ST đã có xu hướng giảm hơn so với lô mô hình, trong đó mức giảm ở lô uống Tottim liều cao có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với lô mô hình ($p < 0,05$). Kết quả điện tim này phù hợp với những thay đổi trong cấu trúc tim được quan sát trên hình ảnh mô bệnh học. Với lô mô hình, hình ảnh mô bệnh học cho thấy phần lớn sợi cơ tim bị tổn thương, teo nhỏ với vùng hoại tử rộng, các sợi cơ bị hoại tử (xen kẽ những sợi cơ chưa bị hoại tử hoàn toàn) trên thiết đồ cắt ngang có hình đa diện, teo nhỏ, bào tương bất màu đỏ, nhân teo nhỏ, sẫm màu. Hình ảnh tương tự cũng đã được quan sát thấy ở các lô uống Tottim, tuy nhiên diện tích vùng hoại tử có xu hướng thu hẹp dần với sự có mặt của thuốc thử, đặc biệt ở lô uống Tottim liều cao.

Tác dụng bảo vệ tế bào cơ tim của Tottim trên mô hình gây NMCT bằng ISO được tiếp tục đánh giá thông qua nồng độ một số enzym tim. Các enzym này sẽ được giải phóng vào trong vòng tuần hoàn khi có sự tổn thương màng tế bào, do đó đây cũng là những chỉ số phản ánh mức độ hoại tử tế bào cơ tim. Số liệu ở biểu đồ 1 và bảng 3 cho thấy, nồng độ các dấu ấn sinh học của tim, bao gồm AST, CK-MB, LDH, và troponin T, đều tăng cao rõ rệt ở lô mô hình

so với lô chứng sinh học, điều này chứng tỏ sự thay đổi tính toàn vẹn và tính thấm của màng tế bào cơ tim do ISO gây ra dẫn đến sự "rò rỉ" các thành phần bên trong tế bào vào trong huyết tương. Tác dụng cải thiện nồng độ men tim trong máu chuột cống so với lô mô hình chỉ được quan sát thấy với ở lô chuột uống Tottim liều cao (550,8 mg dược liệu/kg), cụ thể ở mức liều này, nồng độ các enzym tim đều có xu hướng giảm so với lô mô hình, trong đó mức giảm CK-MB và LDH là có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Kết quả này cho thấy Tottim ở mức liều cao có thể phục hồi một phần tính toàn vẹn của màng tế bào, từ đó hạn chế sự thoát các enzym ra khỏi tế bào. Điều này hoàn toàn phù hợp với những quan sát trên hình ảnh mô bệnh học với sự thu hẹp diện tích vùng hoại tử tế bào cơ tim ở lô uống Tottim liều cao.

Như vậy, qua các kết quả nêu trên có thể thấy, với các tác dụng làm giảm rõ rệt độ chênh ST, giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ một số dấu ấn sinh học trong NMCT, bao gồm CK-MB và LDH, và thu hẹp diện tích vùng hoại tử cơ tim, sản phẩm Tottim® Extra ở mức liều 550,8 mg dược liệu/kg đã thể hiện tác dụng bảo vệ tế bào cơ tim trên mô hình gây NMCT bằng ISO. Nghiên cứu của Jian-hao Pan và cộng sự (2017) đánh giá hiệu quả của bài thuốc Fufang Danshen Pian được bào chế dưới dạng viên nén bởi một công ty dược phẩm Trung Quốc cũng cho thấy tác dụng tương tự của công thức bài thuốc này trên mô hình gây NMCT bằng ISO, cụ thể thuốc thử làm giảm đáng kể kích thước vùng nhồi máu trên hình ảnh mô bệnh học, nồng độ BNP (B-type natriuretic peptide – peptid lợi niệu natri typ B) trong mô cơ tim, và nồng độ CK, LDH và troponin I trong huyết thanh, đồng thời là xu hướng giảm độ chênh của đoạn ST.⁵

Các cơ chế được đề xuất để giải thích tác

động gây tổn thương cơ tim do ISO bao gồm: (1) thiếu oxy chức năng và thiếu máu cục bộ, (2) suy mạch vành, (3) thay đổi trong chuyển hóa, (4) giảm mức dự trữ phosphat năng lượng cao, (5) quá tải Ca²⁺ nội bào, (6) thay đổi thành phần điện giải, và (7) stress oxy hóa [6]. Hiện tượng tăng sinh các gốc tự do cũng được xem là cơ chế chủ yếu gây hoại tử cơ tim của ISO với vai trò chủ yếu của các sản phẩm chuyển hóa tự oxy hóa (autoxidation) của tác nhân này. Tác dụng chống oxy hóa cũng là tác dụng sinh học nổi bật của đan sâm và tam thất, do đó đây có thể là một trong những cơ chế quan trọng giúp bảo vệ tế bào cơ tim trước những tác động tiêu cực của ISO của hai dược liệu này. Các hoạt chất tan trong nước salvianolic acid A và salvianolic acid B được phân lập từ dịch chiết thô của đan sâm đã thể hiện là các chất chống oxy mạnh với giá trị EC₅₀ tương ứng là 1,35 ± 0,00 và 1,43 ± 0,01 g/mL. Dịch chiết nước của đan sâm có chứa salvianolic acid B và rosmarinic acid cũng thể hiện tác dụng chống peroxy hóa lipid mạnh thông qua khả năng dọn dẹp gốc superoxide anion. Các thành phần khác có mặt trong đan sâm như danshensu (3-(3,4-dihydroxyphenyl) acid lactic và tanshinone cũng thể hiện khả năng dọn các gốc tự do anion superoxide hoặc các gốc tự do lipid.¹¹ Hoạt động chống oxy hóa in vitro của chiết xuất tam thất đã được đánh giá với nhiều thử nghiệm chống oxy hóa khác nhau. Các kết quả thử nghiệm thu được đã chỉ ra, tam thất thể hiện khả năng tạo chelat mạnh với ion sắt, có hoạt tính cao trong việc dọn các gốc hydrogen peroxide và gốc hydroxyl, có hoạt tính yếu hơn trong việc chống lại anion superoxide và gốc tự do DPPH.¹²

V. KẾT LUẬN

Viên nén bao phim Tottim® Extra ở mức liều 550,8 mg dược liệu/kg có tác dụng dự phòng tổn thương tế bào cơ tim trên mô hình gây

NMCT bằng isoproterenol, thể hiện thông qua khả năng làm giảm rõ rệt độ chênh ST, giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ một số dấu ấn sinh học trong NMCT, bao gồm CK-MB và LDH, và thu hẹp diện tích vùng hoại tử cơ tim.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Công ty Cổ phần Traphaco đã tài trợ kinh phí cho nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135(10), e146-e603

2. The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statics 2009 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2009,119(3), e21-e181.

3. Nguyễn Lâm Việt, Phạm Việt Tuấn, Phạm Mạnh Hùng, Văn Đức Hạnh, Nguyễn Ngọc Quang. Nghiên cứu mô hình bệnh tật ở bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện tim mạch Việt Nam trong thời gian 2003-2007. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, 2010, Số 52, 11-18.

4. Ren-an Q, Juan L, Chuyuan L, et al. Study of the protective mechanisms of Compound Danshen Tablet (Fufang Danshen Pian) against myocardial ischemia/reperfusion injury via the Akt-eNOS signaling pathway in rats. *J*

Ethnopharmacol, 2014, 156, 190-198.

5. Pan JH, Fu WJ, Lin J, et al. Fufang Danshen Pian (Danshen Tablets) Ameliorates Myocardial Infarction Injury via Endothelial Protection in Rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2017, 7(4), 116-121.

6. Upaganlawar A, Gandhi H, Balaraman R. Isoproterenol induced myocardial infarction: protective role of natural products. *J Pharmacol Toxicol*, 2011, 6(1), 1-17.

7. Halim SASA, Ghafar NA, Jubri Z, Das S. Induction of Myocardial Infarction in Experimental Animals: A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2018, Vol-12(11), AE01-AE05.

8. Upaganlawar A, Gandhi C, Balaraman R. Effect of green tea and vitamin E combination in isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Plant Foods Hum Nutr*, 2009, 64(1), 75-80.

9. Judd JT, Wexler BC. Myocardial glycoprotein changes with isoproterenol-induced necrosis and repair in the rat. *Am J Physiol*, 1974, 226(3), 597-602.

10. Pipaliya H, Vaghasiya J. Cardio Protective Effect of Vitamin A against Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2012, 58, 402-407

11. Wang BQ. Salvia miltiorrhiza: Chemical and pharmacological review of a medicinal plant. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2010, 4(25), 2813-2820.

12. Bui Thanh Tung, Nguyen Thanh Hai. Phytochemical and pharmacology effect of Panax notoginseng. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2016, Vol 6 (08), 174-

Summary
PROTECTIVE EFFECTS OF TOTTIM® EXTRA IN
ISOPROTERENOL-INDUCED MYOCARDIAL INFARCTION
IN RATS

The purpose of this study is to investigate the effects of pretreatment with Tottim® Extra on isoproterenol-induced myocardial infarction (MI) in rats. Adult Wistar rats were randomly divided and treated with Tottim® Extra (183.6 and 550.8 mg/kg, orally) or distilled water for 30 days with concomitant administration of isoproterenol (150 mg/kg, s.c) on 29th and 30th days, at 24 hours interval. Variables including electrocardiogram (EGG), the activities of serum aspartate aminotransferase (AST), creatinine kinase-MB (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), cardiac troponin T (cTn-T), and histological examinations of cardiac tissues were determined. Pretreatment with Tottim® Extra at high-dose significantly suppressed the elevated levels of CK-MB and LDH in serum coupled with marked improvement in ECG and histopathologic alterations. In conclusion, Tottim® Extra at the dose of 550.8 mg/kg/day can be regarded as a promising cardio-protective natural agent in MI.

Key words: Tottim® Extra, isoproterenol, myocardial infarction.